

**Zur Unterscheidung
von akuten und chronischen Intoxikationen
mit bromhaltigen Medikamenten**

von

Dieter Stockhammer

aus

Liebethal/Schlesien

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Zur Unterscheidung von akuten und chronischen Intoxikationen mit bromhaltigen Medikamenten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Dieter Stockhammer
aus
Liebethal/Schlesien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. Dr. G. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 28. September 1971

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung und Problemstellung	1
B) Allgemeiner Teil	
I. Symptome bei Mißbrauch mit bromhaltigen Medikamenten	2
1.) Psychische Symptome	2
2.) Neurologische Symptome	5
3.) Sonstige klinische Symptome	6
II. Serumbromidwerte	7
III. Ausscheidung von Bromiden	9
IV. Abbau von Carbromal und Bromisoval	11
V. Nachweis von Carbromal und Bromisoval	13
VI. Methoden zur quantitativen Bromidbestimmung	15
C) Experimenteller Teil	17
I. Bromidbestimmung in Harn, Blut und Organen	17
II. Nachweis von unabgebautem Carbromal	19
III. Eichkurven zur Bromidbestimmung	21

IV.	Harn- und Blutbromwerte nach einmaliger Aufnahme einer therapeutischen Carbbromalmenge	23
	1.) Versuchsbeschreibung	23
	2.) Ergebnisse	23
	a) Zusammenhang zwischen Bromkonzentrationen in Blut und Harn	23
	b) Zusammenhang zwischen Bromkonzentrationen im Harn und den ausgeschiedenen Gesamtbrommengen	27
	c) Gesamtbromausscheidung in Abhängigkeit vom Körpergewicht	28
D)	Diskussion	37
E)	Zusammenfassung	40
F)	Literaturnachweis	41

Einleitung und Problemstellung

Die bromierten Harnstoffderivate Carbromal und Bromisoval, die im Handel frei zu kaufen sind, haben in den letzten Jahren in der chemischen Toxokologie an Bedeutung gewonnen. Nach den Erfahrungen des Erlanger Instituts für Rechtsmedizin nimmt die Zahl der Bromural^R- und Adalin^R-intoxikationen stetig zu. Eine Erklärung für diese Entwicklung mag darin gesehen werden, daß nach den Barbituraten nun auch die Schlafmittel Noludar^R und Revonal^R rezeptpflichtig geworden sind.

In diesem Zusammenhang soll die Frage diskutiert werden, welche Aussage durch die chemisch - toxologische Untersuchung über die Dauer einer Bromidvergiftung gewonnen werden kann. Dazu sind im allgemeinen Teil der Arbeit klinische Symptome, Serum - und Harnwerte nach Bromidintoxikationen aufgeführt. Im experimentellen Teil verfolgen wir die Ausscheidung der Bromide im Harn und bestimmen ferner ihre Konzentrationsverteilung im Organismus.

B) Allgemeiner Teil

I. Symptome bei Mißbrauch mit bromhaltigen
Medikamenten

1.) Psychische Symptome

Als symptomatologische Eigenart des Bromismus kann nach POHLISCH u. PANSE (1934) häufiges Auftreten von Paraphasien schon bei leichter Bewußtseinstrübung gelten. Die akute Psychose hebt sich nicht als abgesetzte Episode heraus, sondern bleibt symptomarm. Es überwiegt die Bewußtseinstrübung, während sinnestäuschungen zurücktreten. HARENKO (1967) nahm Untersuchungen an 66 Patienten mit chronischen Bromisovalvergiftungen vor. Patienten mit positiver Symptomatologie zeigten folgende Syndrome:

1.) Delirium - Desorientation, Halluzination, motorische Unruhe in Verbindung mit schwerer Ataxie und in vielen Fällen starker Tremor oder Myoclonus. Dauer des Deliriums: 4 - 11 Tage. Später noch Anhalten der Desorientierung als Ausdruck eines getrübtten Bewußtseins.

2.) Amentia - Psychotische Zustände mit Desorientierung, Verwirrung, Halluzinationen und Wahnvorstellungen, die aber weder motorische Merkmale, noch vegetative Symptome - die für das Delirium kennzeichnend sind - aufweisen. Amentia hält Stunden bis zu 10 Tagen an.

3.) Paranoid - halluzinatorische Syndrome - Langanhaltende Wahnvorstellungen mit kurzanhaltenden Halluzinationen, die vorzugsweise im Anschluss an ein delirium auftreten.

4.) Katatonisches Syndrom - schizophrenes Verhalten mit gelegentlich schwerwiegendem Starrsinn.

5.) Manisch - depressives Syndrom - Die bei Bromuralintoxikation gefundenen Fälle zeigen alle eine schwächere Verlaufsform als der " klassische " Fall von endogenem Ursprung, so daß HARENKO (1967) lieber von Euphorie und Melancholie spricht. Euphorie wurde bei Delirium und beim Paranoid - halluzinatorischem Syndrom beobachtet. Melancholie trat stets in den ersten Tagen nach der Klinikaufnahme auf und gipfelte in vereinzelt Suizidversuchen.

6.) Emotional - nervöse Reizbarkeit - ein Terminus, der Dysphorie, Aggression und generalisierte psychische Labilität beinhaltet.

Die im Koma eingelieferten Patienten erwachten schon nach wenigen Stunden aus der Bewußtlosigkeit, zeigten jedoch anschließend schwere Bewußtseinstörungen, indem sie nur unvollständig sprechen konnten und die ihnen gestellten Fragen zusammenhanglos oder gar nicht beantworteten HARENKO (1967).

2.) Neurologische Symptome

Der Pupillenreflex ist normal, träge oder aufgehoben; Nystagmus; Bewegungseinschränkung; Tremor; Muskelkrämpfe; abgeschwächte, gesteigerte oder asymmetrische Sehnenreflexe; pathologische Abdominalreflexe und irreversible Läsionen im Kleinhirn und Fasciculus Opticus (HARENKO 1967). Störungen der äußeren Augenmuskeln wurden nie diagnostiziert, dagegen zweimal Pupillenanomalien und Facialisparesen (POHLISCH u. PANSE 1934). Während die neurologischen Bilder gewöhnlich zwischen der 1.- 4. Woche verschwanden, blieb in sechs Fällen ein Kleinhirnschaden zurück und bei zwei Fällen wurde eine stetige Beeinträchtigung des Sehvermögens beobachtet, was auf toxische Schädigung des Optikus zurückgeführt wurde.

J. STERN (1966) berichtet von generalisiert erhöhten Reflexen, Einschränkung der gesamten Motork, staksigem Gang und positivem Rhomberg - Zeichen. Während das EKG in den meisten Fällen einen regulären Sinusrhythmus mit normalen QRS - Niveau zeigte, wurden im EEG diffuse Rhythmusveränderungen diagnostiziert.

3.) Sonstige klinische Symptome

Ein generelles Bild von Ernährungsstörung wurde bei 50 % der Fälle beobachtet, gastrointestinale Symptome mit Brechreiz, Diarrhoe und Bauchschmerzen in über 40 %, Anämie bei 70 % und Hautausschläge bei nur 6 % der Patienten (HARENKO (1967)). Nach J. Stern (1966) zeigen 25 % der Patienten Dermatosen.

II. Serumbromidwerte

Der Normalserumbromidwert wird von NATELSON (1962) mit $0,252 \pm 0,042$ mg/100 ml angegeben; demgegenüber berichtet JOPAS (1959) von dem höchsten Vergiftungswert mit 400 mg/100 ml. Bei 71 Patienten mit Bromisovalintoxikation ermittelte HARENKO die Serumbromidwerte. Er unterteilte dabei in zwei Gruppen. Gruppe 1: 46 Patienten, die ausschließlich Bromisovalpräparate eingenommen hatten und Gruppe 2: 25 Patienten, die Mischpräparate benutzten. Es ergab sich folgende Verteilung:

Gruppe	Durchschnittlicher Serumbromidspiegel in mg/100 ml		
	männlich	weiblich	gesamt
Gruppe 1	118 ± 32 (27)	138 ± 34 (19)	126 ± 34 (46)
Gruppe 2	113 ± 34 (14)	93 ± 29 (11)	104 ± 30 (25)
gesamt	116 ± 32 (41)	122 ± 39 (30)	118 ± 35 (71)

Der höchste Wert in Gruppe 1 lag bei 196 mg/100 ml, der niedrigste bei 34 mg/100 ml. Dementsprechend ergaben sich für

Gruppe 2 100 mg/100 ml und 44 mg/100 ml. Anhand dieser Meßwerte ergeben sich keine Unterschiede zwischen rein bromisovalenthaltenden Medikamenten und Mischpräparaten mit Bromisovalzusatz. SEEBERG (1956) beschreibt einen Vergiftungsfall mit einem Serumbromidwert von 77,5 mg/100ml.

25 mg Br/100ml; 152 mg Br/100ml und 279 mg Br/100 ml gibt OLSEN (1955) bei drei untersuchten Patienten an, und schließlich berichtet ATKINSON (1960) von einem Fall mit 180 mg Br/100ml.

Durchschnittsangaben von Serumbromidwerten:

CURRAN (1938) errechnete einen Mittelwert von 190,3mg/100 ml. bei 30 Fällen. PERKINS (1950) ermittelte 239mg/100ml (15 Patienten). In 24 Fällen bestimmte GREEN (1961) 254mg/100 ml und TOD u. STALKER (1938) berichten von 270 mg/100ml bei 17 Patienten. Diese insgesamt 86 Untersuchungen liegen mit einem Mittelwert von 232 mg/100ml nahezu doppelt so hoch wie HARENKO's Ergebnisse.

III. Ausscheidung von Bromiden

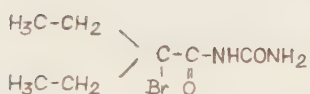
Perorale Kochsalzgabe ist wohl die älteste Methode, die Bromidausscheidung zu beschleunigen. HARENKO (1967). Seine Patienten erhielten alle 3 Tage 10 g Ammoniumchlorid und zu den Mahlzeiten Kochsalz im Überfluß. WHILE and RICKLES (1923) infundierten NaCl , HUSSAR and HALLEY (1952) behandelten mit Diuretica. Die effektivste Methode, den Bromidspiegel zu senken, ist jedoch die Hämodialyse, die in der Praxis aber nur bei äußerst kritischen Fällen angewandt wird. Ohne Behandlung wird die Halbwertszeit von WIETH and FULDER (1963) mit 332 Stunden, unter NaCl - Infusion mit 65 Stunden (BLUMBERG (1967), SCHRINNER (1969)) und nach Hämodialyse sogar nur mit 0,9 Stunden angegeben HARENKO (1967). SÖREMARK (1960) gibt die biologische Halbwertszeit der Bromide im Blut, Urin und Schweiß ohne diuretische Therapie mit 12 Tagen an. Er hatte gesunden Versuchspersonen Ammoniumbromid oral gegeben. Im Durchschnitt waren HARENKO's Patienten nach 26 Tagen bei einem Wert von 10mg/100ml angelangt. 14 Patienten, alle über 48 Jahre, brauchten 29 Tage, 13 Patienten unter 48 Jahren benötigten 22 Tage. MACKAY (1963) beschreibt einen Bromismus bei einer 61-jährigen Frau, die neun Tage nach der Einweisung einen Serumbromidspiegel von 215 mg/100ml zeigte. Nach 20 Tagen war der Wert auf

120mg/100ml und einen Monat darauf auf 35 mg/100ml gefallen.

Im allgemeinen ist die Bromidausscheidung in der Endphase beschleunigt. Nach HARENKO (1967) kann diese Beobachtung mit dem gleichzeitigen Verschwinden der Vergiftungssymptome in Verbindung gesetzt werden. Die Ausscheidung ist relativ verzögert in höherem Alter, bei Arteriosklerotikern WAGNER and BUNBURY (1930), bei Patienten im delirischen Zustand und Fällen mit hohem Vergiftungsgrad HARENKO (1967).

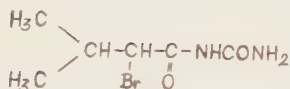
Im Gastro-intestinaltrakt wurden Bromide so gut resorbiert, daß die fecale Ausscheidung äußerst gering ist. Erst bei Serumbromidkonzentrationen von über 50 m Eq/Liter steigt die Konzentration an und kann dann bis zu 20 % der totalen Ausscheidung betragen STERN (1966).

IV. Abbau von Carbromal und Bromisoval



Carbromal, Adalin^R

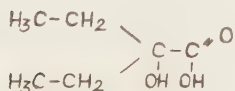
 2-Brom-2-äthyl-butyryl-
 harnstoff



Bromisoval, Bromural^R

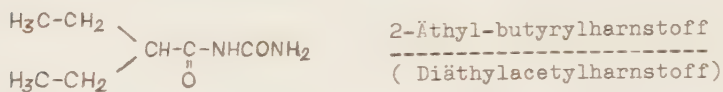
 2-Brom-3-methylbutyryl-
 harnstoff

Bromierte Harnstoffderivate wie Carbromal und Bromisoval werden im Organismus nahezu vollständig entbromiert (SCHMIDT (1956)). So sind im Harn, Blut sowie in den Organen zum überwiegenden Teil nur mehr bromfreie Metaboliten nachweisbar (LINDFORS u. RUOHONEN (1962); BÄUMLER u. RIPPSTEIN (1963)). Nach Aufnahme einer therapeutischen Menge von Carbromal isolierte G. SCHMIDT (1956) aus Harn α -Äthyl - α -Oxybuttersäure

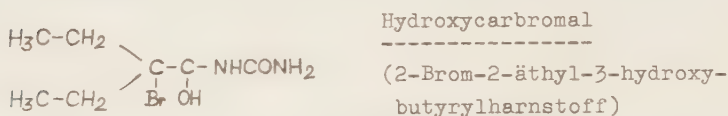


α -Äthyl - α -Oxybuttersäure.

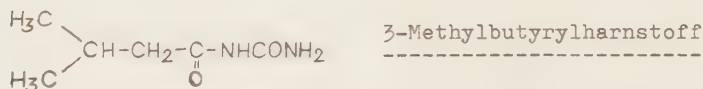
CURRY (1960) konnte aus dem Darminhalt einer Frau, die ein Carbromal enthaltendes Kombinationspräparat eingenommen hatte, als Abbauprodukt Diäthylacetylharnstoff nachgewiesen. TAMMINEN u. ALHA (1959) isolierten bei mehreren tödlichen Adalinvergiftungen aus Organen und Harn 2-Äthylbutyrylharnstoff. Dieser ist mit Diäthylacetylharnstoff identisch.



Mit dem 2-Brom-2-äthyl-3-hydroxybutyrylharnstoff (Hydroxycarbromal) fand BUTLER (1964) unter Verwendung von C¹⁴ markiertem Carbromal einen weiteren Metaboliten.



Von Bromisoval werden als Abbauprodukte sowohl von TAMMINEN u. ALHA (1961), als auch von NAFU (1967) 3-Methylbutyrylharnstoff nachgewiesen.



V. Nachweis von Carbromal und Bromisoval

Bei akuten Vergiftungen mit bromierten Harnstoffderivaten konnte KISSER (1967) im Magen- und Darminhalt sowie im Harn unabgebaute Wirkstoffe nachweisen. Zur Isolierung von Carbromal, Bromisoval und ihren Abbauprodukten extrahiert KISSER entsprechend den Vorschriften von ALHA u. LINDFORS (1959) sowie LINDFORS u. RUOHONEN (1962) Mageninhalt bei weinsaurer Reaktion mit Aceton. Die Acetonlösungen werden filtriert und eingedampft, die Rückstände in heißem Wasser aufgenommen, zur Abtrennung der Fettstoffe erneut filtriert und mit Äther extrahiert. Harnproben wurden nach Zusatz von Weinsäure direkt mit Äther extrahiert. Die erhaltenen Ätherextrakte werden zur Entfernung saurer Anteile mit einer Phosphatpufferlösung vom pH 7,2 geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Die weitere Untersuchung erfolgt dünnschichtchromatographisch nach MACHATA (1960). Hierzu wird Kieselgel G unter Zusatz von 1,5 % eines Fluoreszenzindikators oder Kieselgel GF₂₅₄ und als Laufmittel ein Äther-Chloroformgemisch (15:85 oder 20:80) verwendet. Im gefilterten UV-Licht (254 nm) sind die meisten Substanzen als dunkle Flecken auf grünlich fluoreszierendem Untergrund erkennbar. Beim Besprühen der

Chromatogramme mit einer 0,5 %-igen Lösung von o-Toloidin in Alkohol und anschließendem Bestrahlen (ca. 5 min.) mit UV-Licht (366 nm) erscheinen die bromhaltigen Substanzen als graubraune Flecken. Die halogenfreien Abbauprodukte oder eventuell vorhandene Barbiturate werden nicht gefärbt, können aber durch nachträgliches Chlorieren der Platte und Besprühen mit o-Toloidinlösung sichtbar gemacht werden (VIDIC (1959)).

VI. Methoden zur quantitativen Brombestimmung

In der Literatur sind zahlreiche Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Bromiden beschrieben.

KAPLAN u. SCHNERB (1958) fällen das Bromid als Silberbromid, reduzieren mit Zink und oxydieren mit Hypochlorit zum Bromat, das jodometrisch bestimmt wird.

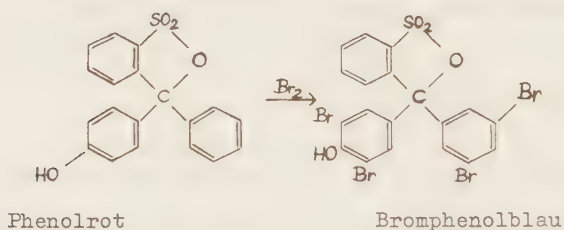
HUNTER u. GOLDSPIK (1955) oxydieren die Bromide mit Hypochlorit zum Bromat und setzen das nach Zusatz von Bromid gebildete Brom mit Pararosanilin zum Tetrabrompararosanilin um, welches sodann photometriert wird. STREET (1960) oxydiert Bromide mit Permanganat zum Brom, extrahiert mit Cyclohexyn und photometriert die gefärbte Lösung.

Die zum qualitativen Bromidnachweis geeignete Fluoresceinreaktion (FEIGL ;1960); SOMERVILLE u. CAMPBELL (1963)) ist für die quantitative Auswertung zu unempfindlich, wie KISSER feststellte.

Als einfachstes Verfahren für die quantitative Bestimmung bewährte sich bei KISSER die Phenolrotmethode, wie sie von

GOLDMAN u. BYLES (1959) beschrieben wird.

Prinzip der Methode: Bromhaltige Substanzen werden bei der Veraschung in Bromide überführt. Die Bromide werden durch Zusatz von Chloramin - T zu Brom oxydiert, welches mit Phenolrot zu Bromphenolblau nach folgender Gleichung reagiert.



Das überschüssige Chloramin - T wird unmittelbar nach der Reaktion durch Zusatz von Natriumthiosulfat zerstört. Anschließend wird die Lösung bei 590 nm photometriert.

C

Experimenteller Teil

I. Brombestimmung in Harn, Blut und Organen

Quantitative Brombestimmung mit der Phenolrotmethode.

Bei jahrelangen Routineuntersuchungen im Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg bewährte sich zur Bromidbestimmung die Phenolrotmethode nach GOLDMAN u. BYLES (1959), modifiziert von KISSER (1967). Wir führten daher unsere Untersuchungen entsprechend der Vorschrift in folgender Weise durch:

Reagentien:

2 n - Sodälösung (10,6 g Na_2CO_3 je 100 ml)

Phenolrot-Pufferlösung (30 mg Phenolrot u. 34 g Natriumacetat in Wasser lösen und nach Zusatz von 15 ml Eisessig auf 500 ml auffüllen)

0,2 %-ige wässrige Chloramin-T-Lösung (jeweils kurz vor Gebrauch ansetzen)

0,1 n Natriumthiosulfatlösung (24,82 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ je Liter).

Arbeitsvorschrift:

2 ml Harn, Blut oder 2 g Organteile werden in einen Nickel-tiegel mit 0,2 ml Sodalösung versetzt und im Wasserbad zur Trockene gebracht. Anschließend wird im Muffelofen bei 550°C 45 Minuten lang verascht. Der Rückstand wird mit 3 x 3 ml. heißem Wasser aufgenommen, durch angefeuchtete Filter gegeben und später auf 10 ml aufgefüllt. 5 ml dieser Lösung (1 ml Harn) werden im Reagenzglas mit 2 ml Phenolrotpufferlösung versetzt und durchgemischt. Hierzu gibt man 0,2 ml Chloramin-T-Lösung, mischt wiederum und zerstört das überschüssige Oxydationsmittel durch Zusatz von 0,5 ml der Thiosulfatlösung, die etwa 10 sec. nach Zusatz der Chloramin-T-Lösung erfolgen soll.

Hierbei entsteht je nach Menge des Bromgehaltes eine schwach bis intensiv blaue Lösung. Anschließend wird eine Absorptionskurve im sichtbaren Bereich aufgenommen (Beckmann DK 2) und die Extinktion des Absorptionsmaximums bei 590 nm gegen den Blindwert bestimmt. Zur Herstellung des Blindwertes werden 0,1 ml Sodalösung mit Wasser auf 5 ml verdünnt und, wie oben beschrieben, mit Phenolrotpufferlösung, Chloramin-T und Thiosulfat versetzt.

Zeigt die Lösung eine höhere Extinktion als 0,8 , so wird ein Teil des restlichen, wässrigen Filtrats auf 5 ml verdünnt und die Bromphenolblaureaktion erneut durchgeführt.

II. Nachweis von unabgebautem Carbbromal

Aus verschiedenen Methoden zum Nachweis von unabgebautem Carbbromal wählten wir das von BÜSCHE (1970) angewandte dünn-schichtchromatographische Verfahren.

Hierzu wurden 50 ml Harn in einem Schütteltrichter bei schwach saurer Reaktion (unter Zusatz von Weinsäure) mit Äther extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels auf dem Wasserbad wird der Rückstand in wenig Äthanol gelöst und ein Teil auf Dünnschichtplatten aufgetragen. Als Fließmittel wird eine Chloroform-Aceton-Lösung (Verhältnis 4:1) benutzt. Die Anfärbung der Dünnschichtplatten mit Chlor/o-Anisidin geschieht in folgender Weise:

a) Chloratmosphäre: ein 100 ml-Becherglas mit 20 ml gesättigter Kaliumpermanganatlösung wird in eine DC-Trennkammer gestellt. Nach Zugabe von 5 ml 20 %-iger Salzsäure läßt man bei geschlossenem Deckel entwickeln.

b) Sprühlösung: 100 mg o-Dianisidin werden in 20 ml Eisessig gelöst und zu einer Lösung von 1 g Kaliumjodid in 230 ml

destilliertem Wasser gegeben. Reagenz in brauner Flasche haltbar.

c) Ausführung: die DC-Chromatogramme werden 4 - 8 Minuten in die Chlorkammer gestellt und danach für 8 - 15 Minuten im Abzug liegen gelassen. Beim nachfolgenden Besprühen der Platten soll der Untergrund möglichst hell bleiben. Auf der Kieselgelschicht adsorbiertes (überschüssiges)Chlor stört den Nachweis.

III Eichkurven zur Brombestimmung

Zunächst stellten wir mit Kaliumbromidlösungen bekannter Konzentrationen nach der Phenolrotmethode eine Eichkurve auf. Dabei verwendeten wir Lösungen, die 2,5 - 110 γ KBr/ml enthielten und ermittelten die Bromidwerte mit bzw. ohne Veraschung.

Die Extinktion der gefundenen Bromidwerte ohne Veraschung der KBr- Lösungen sind in Abb. 1 aufgetragen. Diese Eichkurve deckt sich weitgehend mit den von KISSER angegebenen Werten (siehe Abb. 1a).

Bei Extinktionen von über 0,6 weichen die Kurven geringfügig voneinander ab. Die ermittelten Bromidwerte nach Veraschung der KBr- Lösungen sind ebenfalls in der Abb.1 dargestellt (c). Im Vergleich mit den anderen Kurven ließen sich Bromidverluste feststellen.

Sodann wurden je 2ml Blut bzw. Harn in Nickeltiegel gebracht. Hierzu gaben wir 0,05; 0,1; 0,2; 0,3..... 1,0ml einer alkoholischen Carbromallösung, die pro ml 320 γ Carbromal enthielt.

Der Inhalt wurde anschließend auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht und die erhaltenen Bromidwerte in eine Eichkurve eingetragen (Abb. 1a).

Lediglich im Bereich von 5 - 10 γ Br/ml zeigen sich gute Übereinstimmungen mit den anderen Kurven. Bei hohen Bromkonzentrationen werden die Extinktionsdifferenzen größer und erreichen schließlich bei 100 γ Br/ml eine Abweichung von 17 %.

Daraus ist zu entnehmen, daß insbesondere durch die Veraschung Bromidverluste auftreten.

Die Eichkurve c legten wir den weiteren Untersuchungen zugrunde.

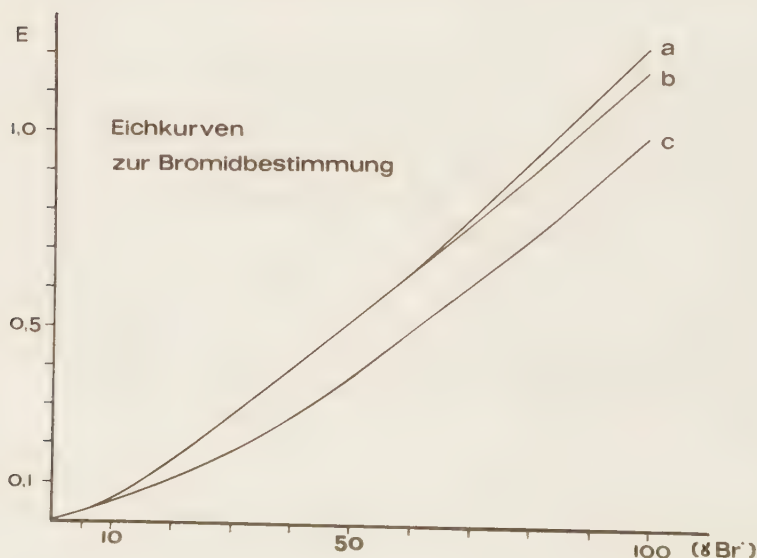


Abb. 1 (a) = Eichkurve nach KISSER
(b) = Eichkurve d. KBr-Lösung ohne Veraschung
(c) = Eichkurve d. KBr-Lösung nach Veraschung

IV Harn- und Blutbromwerte nach einmaliger Auf-
nahme einer therapeutischen Carbromalmenge

1.) Versuchsbeschreibung

3 Personen zwischen 22 - 24 Jahren wurde um 8.00 h morgens nüchtern 1000 mg Carbromal (2 Tabl. Adalin^R) oral gegeben. Vor Versuchsbeginn lag bei allen Probanden die Bromidkonzentration im Harn unter 0,05 mg %. Während der ersten 16 Stunden wurden in Abständen von ca 1 Std bis zu 11 Blut- und Urinproben gleichzeitig entnommen. Wir registrierten den Zeitpunkt der Urinabgabe bzw. der Blutentnahme. Die ausgeschiedene Harnmenge wurde ebenfalls bestimmt.

In den ersten drei Wochen wurde jede einzelne Harnprobe, später der 24-Stunden-Harn auf seinen Bromgehalt untersucht. Ferner prüften wir die ersten Harnproben dünnschichtchromatographisch auf unabgebautes Carbromal (siehe Seite 19).

2. Ergebnisse

a) Zusammenhang zwischen Bromkonzentrationen in Blut u. Harn

In den ersten Stunden nach Carbromaleinnahme zeigte sich ein Anstieg der Bromidkonzentrationen in Blut und Harn. So konnten bereits nach 30 Minuten bei den 3 Versuchspersonen Blutwerte

von 0,1; - ; und 0,47 mg% Br sowie Urinwerte von - ; 0,13 und 0,4 mg % Br festgestellt werden.

Proband 1 hatte 1 Stunde nach Versuchsbeginn die höchste Bromidkonzentration von 77 μ Br/ml Harn. Die zur gleichen Zeit entnommene Blutprobe ergab einen Wert von 3 μ Br/ml. Für Proband 2 und 3 wurden die höchsten Harnbromidwerte mit etwa 27 μ Br/ml nach 6 Stunden bzw. 30 Stunden nach Tabletteneinnahme beobachtet (siehe Abb. 2). Die höchsten Blutbromidkonzentrationen wurden ebenfalls nach sehr unterschiedlichen Zeitabständen erreicht. Bei Versuchsperson 3 ermittelten wir 10 μ Br/ml nach 5 Stunden. Die Probanden 1 und 2 zeigten die Maximalwerte von 18 μ Br/ml; 12 μ Br/ml in den Vormittagsstunden des 2. Tages (nach 25 Stunden) bzw. des 3. Tages (nach 49 Stunden).

Wie auch aus der Abb. 2 zu ersehen ist, zeigen sich bei Schwankungen der Bromidwerte im Blut große Änderungen der Bromidkonzentrationen im Harn. Die Bromidwerte im Urin liegen stets höher als die des Blutes.

Bromidwerte, die weit von den Mittelwerten abwichen, wurden mehrmals bestimmt.

Bei der dünnstschichtchromatographischen Untersuchung wurde bei allen Probanden zwischen der 2. und 5. Stunde nach Versuchsbeginn unabgebautes Carbromal nachgewiesen. In den ersten Harnproben fiel dagegen der Nachweis stets negativ aus. Diese Resultate stimmen mit den Ergebnissen von BERNER überein, der an 14 Personen die Ausscheidung von unabgebautem Carbromal geprüft hat.

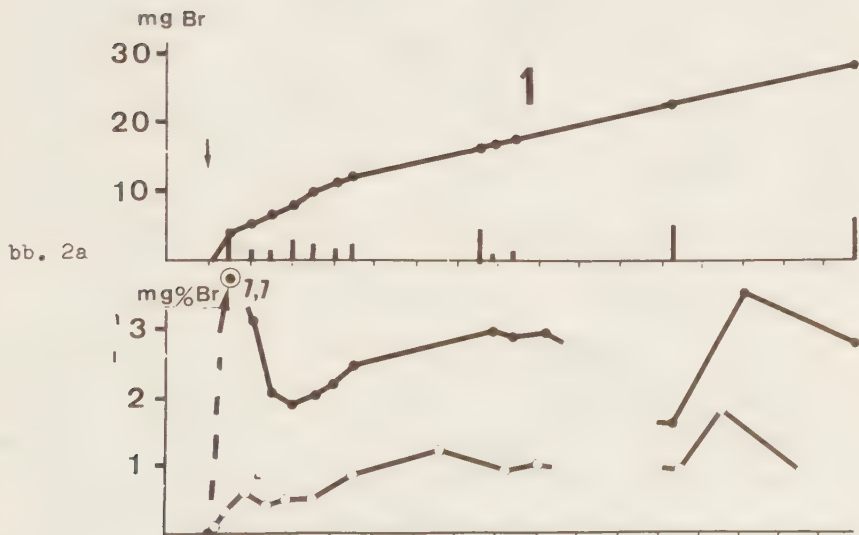




Abb. 2b

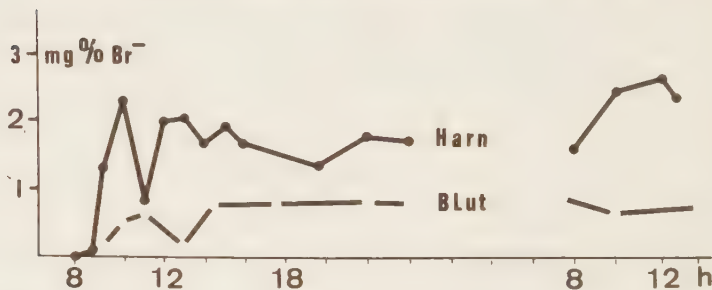


Abb. 2c

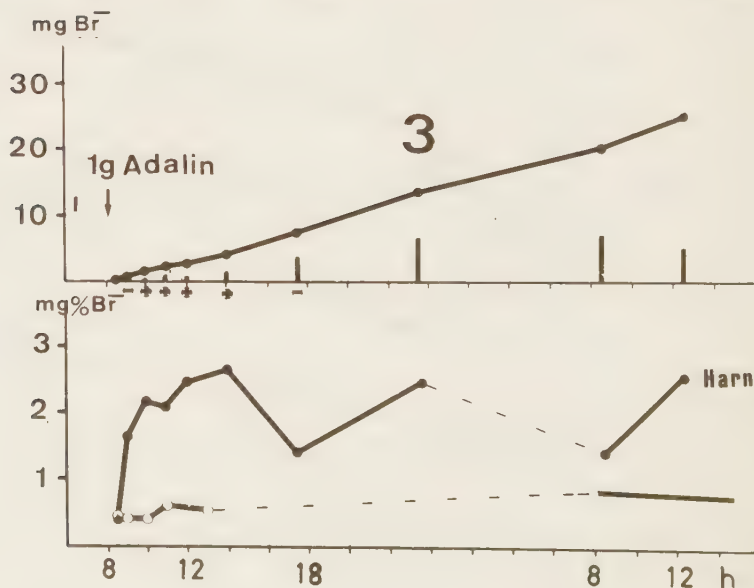


Abb. 2a-c Die oberen Darstellungen zeigen jeweils die Gesamtbromausscheidung, die unteren die einzelnen Blut - u. Harnbromidkonzentrationen der ersten 24 Versuchsstunden. Mit den Zahlen 1-3 sind die Probanden gekennzeichnet.

b) Zusammenhang zwischen Bromkonzentrationen im Harn
und den ausgeschiedenen Gesamtbrommengen

Während der ersten 24 Stunden nach der Carbbromalaufnahme zeigten die Probanden unterschiedliche Bromidkonzentrationen in den einzelnen Harnproben. Die niedrigsten und höchsten Bromidwerte sowie die Mittelwerte sind in folgender Tabelle wiedergegeben:

Versuchspersonen	niedrigster Wert	höchster Wert	Mittelwert
Versuchsperson 1	16 γ Br/ml	77 γ Br/ml	29 γ Br/ml (11 Proben)
Versuchsperson 2	1 γ Br/ml	21 γ Br/ml	16 γ Br/ml (12 Proben)
Versuchsperson 3	68 γ Br/ml	27 γ Br/ml	18 γ Br/ml (8 Proben)

Wird neben der Bromidkonzentration die Harnmenge berücksichtigt, so läßt sich die in der einzelnen Harnprobe ausgeschiedene Gesamtbrommenge berechnen. Diese Größen sind in den oberen Darstellungen der Abb. 2 dargestellt.

Durch Addition der Gesamtbromwerte aller Urinproben erhielten wir die Gesamtbromausscheidungskurven. Diese sind für die ersten 24 Versuchsstunden in der Abb. 2 dargestellt. Bei allen Probanden zeigt sich ein überraschend gleichmäßiger Verlauf der Ausscheidung.

Im Verlauf der Auswertung wurde bei Versuchsperson 1 am 8. Tag, nach größerem Bierkonsum, eine überdurchschnittliche Harnmenge von 2500 ccm gemessen. Die Bromidkonzentration der in diesem Zeitraum abgegebenen Harnproben waren stark erniedrigt und es resultierte letztlich nur eine geringe Erhöhung der Gesamtbromidausscheidung. Bei kleineren Tagesharnmengen sind die einzelnen Bromidkonzentrationen erhöht und somit bleibt die tägliche Ausscheidung mehr oder weniger konstant.

c) Gesamtbromausscheidung in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Wir haben die Gesamtbromausscheidung der 3 Versuchspersonen über mehrere Wochen verfolgt. Es ergab sich, daß die Ausscheidung der Bromide offenbar vom Körpergewicht abhängig ist. (siehe Abb. 3). Während Versuchsperson 1 mit einem Körpergewicht von 60 kg nach 16 Tagen 78 % des aufgenommenen Broms als Bromide ausgeschieden hatte, konnten bei Versuchsperson 2 mit 76 kg Körpergewicht nach 29 Tagen nur 73 % festgestellt werden. Pro-

bant 3 (80 kg Körpergewicht) schied innerhalb von 30 Tagen lediglich 69 % des aufgenommenen Broms aus.

Wir errechneten Halbwertszeiten von 7, 13 und 18 Tagen.

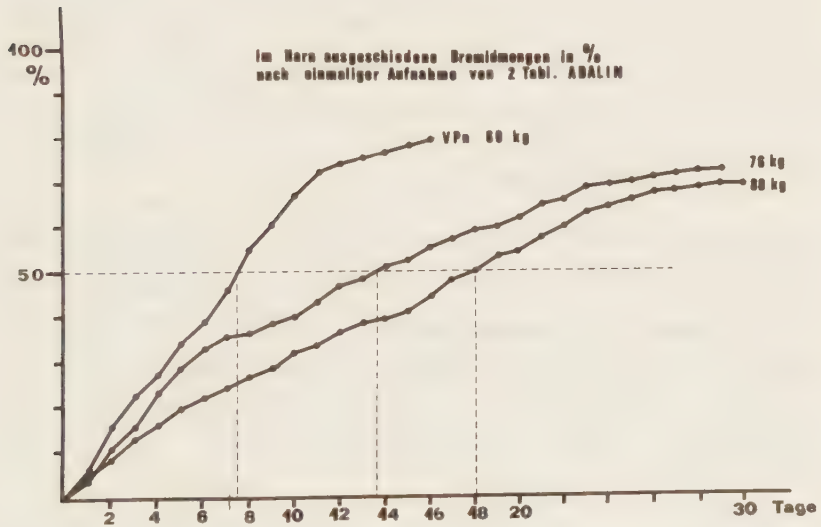


Abb. 3

V. Bromidausscheidung bei Bromidabusus

Bei einer 45 Jahre alten Frau, die wegen Abusus mit bromhaltigen Medikamenten in der hiesigen Nervenlinik der Universität Erlangen-Nürnberg lag, verfolgten wir über mehrere Wochen die Blutbromidwerte und die Ausscheidung der Bromide im Harn. Wie uns mitgeteilt wurde erfolgte keine Therapie mit Kochsalzinfusionen oder Diuretika.

Im Laufe der ersten 14 Tage nach Einlieferung wurden 8 Blutproben entnommen. In diesem Zeitraum sank der Blutbromidspiegel von 214 mg % auf 62 mg %. Der Bromidgehalt im Harn fiel innerhalb 5 Wochen von 308 mg % auf 37 mg % ab. Bei Berücksichtigung der Harnmengen berechnete sich nach 4 Tagen eine ausgeschiedene Brommenge von 12 g und nach 5 Wochen von 35 g.

Vergleichsweise sollen die Untersuchungsergebnisse von BLUMBERG (1967) gegenübergestellt werden. Er behandelte eine 60-jährige Frau, die 7 Jahre lang einen Abusus mit bromhaltigen Medikamenten betrieben hatte und zu Beginn der ärztlichen Behandlung ungefähr die gleiche Bromidkonzentration im Harn wie unsere Patientin zeigte, mit Kochsalzinfusionen und Diuretika. Hier wurden innerhalb der ersten 4 Tage etwa 20 g Brom ausgeschieden,

damit etwa doppelt so viel wie wir es in unserem Fall beobachteten (siehe Abb. 3). Es ist sicher anzunehmen, daß bei BLUMBERG infolge seiner therapeutischen Maßnahmen und der leichten Austauschbarkeit der Bromide gegen Chloride die Ausscheidung der Bromide erheblich beschleunigt wurde (siehe auch Seite 9).

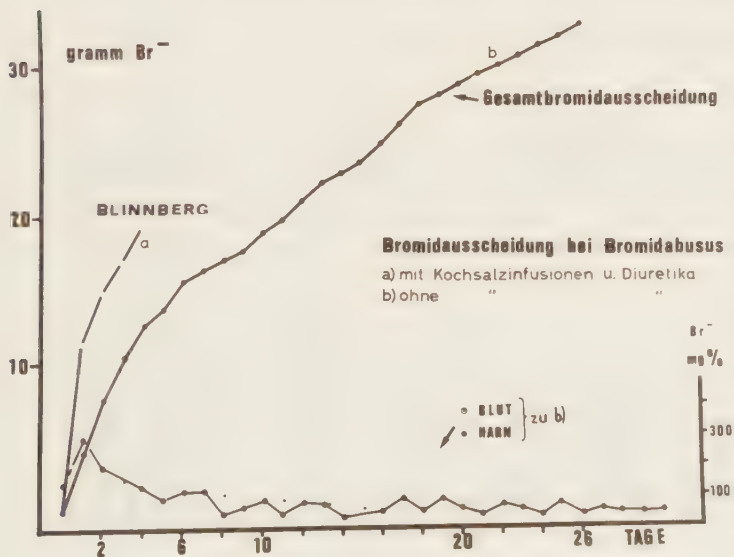
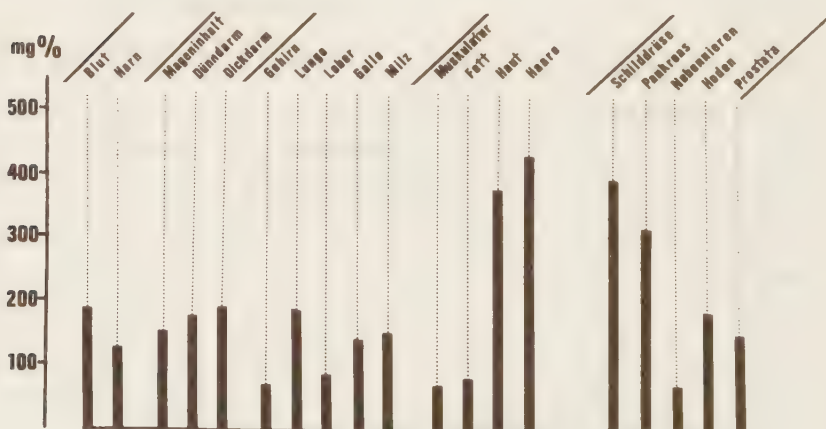


Abb. 4

VI Bromidwerte von Organen, Körperflüssigkeiten
und Haaren nach Carbromalabusus

Von einem 50-jährigen Mann, der über Jahre täglich bis zu 20 Tabletten Adalin (10g Carbromal) eingenommen haben soll, und der durch einen Treppensturz ums Leben gekommen war, untersuchten wir Blut, Harn sowie Organe auf ihren Bromidgehalt (siehe Abb. 5).



**Bromidwerte von Organen und Körperflüssigkeiten bei Adalinabusus
(Tod durch Treppensturz)**

Die Bromidkonzentration im Blut (190 mg %) lag höher als die des Urins (125 mg %). In der Nebenniere fanden wir mit 67,1 % den niedrigsten Bromidwert. Es folgten Gehirn (69,8 mg %), Skelettmuskulatur (72,5 mg %) und Fett (80,5 mg %). Die höchsten Werte zeigten sich im Pankreas (315,4 mg %), der Haut (375,6 mg %), der Schilddrüse (389,2 mg %) und schließlich im Haar mit 416 mg % Bromid. Da der Bromnormgehalt im menschlichen Haar nach VITTE (1940) bei 0,2 - 0,7 mg % liegen soll, entnehmen wir, daß der von uns beobachtete Bromidwert Folge einer erhöhten Bromablagerung im Haar war.

Daher untersuchten wir Haarproben von 7 Personen, die über lange Zeit keine bromhaltigen Medikamente eingenommen hatten. Alle Proben zeigten Bromidwerte von unter 0,2 mg %.

Bei weiteren 6 Personen, die nachweislich bromhaltige Medikamente aufgenommen hatten, wurden die Bromidkonzentrationen im Haar ermittelt. Die gefundenen Werte lagen zwischen 5,6 und 155 mg % Br (siehe Abb. 6).

BROMIDWERTE in HAAREN

	Anzahl der Personen	mg % Br ⁻
keine Aufnahme von bromhaltigen Medikamenten	7	< 0,2
Aufnahme von bromhaltigen Medikamenten	1	5,6
	1	14,8
	1	45,6
	1	47,0
	1	147,0
	1	155,0
	1	416,0

Abb. 6

VII Bewertung der in Organen und Körperflüssigkeit
gefundenen Bromidkonzentrationen

Wir stellten die erhöhten Bromidwerte von Organen und Körperflüssigkeiten zusammen. Hierbei sollte geprüft werden, inwieweit aus den Bromidwerten Rückschlüsse gezogen werden können, ob eine ein- oder mehrmalige therapeutische Menge, ein chronischer Abusus, oder eine akute Intoxikation mit bromhaltigen Medikamenten vorlag.

Wie unsere vorausgegangenen Untersuchungen zeigten, fanden sich in den ersten 12 Stunden nach einmaliger therapeutischer Aufnahme von 1 g Carbromal im Blut Konzentrationen bis 1 mg % Br, im Harn bis 3 mg % Br. In den darauffolgenden Tagen änderten sich die Werte nur unmerklich.

Bei mehrmaliger Bromaufnahme erhöhen sich die Blut- und Harnwerte, da die Ausscheidung nur langsam vor sich geht. In den Fällen 5 und 6 der Abb. 7 nehmen wir an, daß es sich um eine wiederholte Aufnahme bromhaltiger Medikamente handelte. Dies wird dadurch gestützt, daß im Mageninhalt unabgebautes Carbromal bzw. Bromisoval nicht nachgewiesen werden konnte.

Für einen Mißbrauch bromhaltiger Medikamente sprechen hohe Organ-, Blut- und Harnwerte, wie wir sie in Fall 7 und 8 der Abb. 7

sehen. Bei den genannten Personen lag natürlicher Tod bzw. Vergiftungen mit anderen Medikamenten vor.

In den Fällen 1 bis 4 der Abb. 7 schien es sich um akute Bromidintoxikationen zu handeln, da wir jeweils unabgebautes Carbromal oder Bromisoval nachweisen konnten, ferner aber auch die Bromidkonzentrationen im Mageninhalt weit über denen der anderen Körperflüssigkeiten lagen.

Bromidwerte in mg% von Organen und Körperflüssigkeiten

	Blut	Harn	Leber	Niere	Magen- inhalt	unabge- bautes	sonstiges
1. Obermeyer	8,4	3,0	20,0	16,0	190 mg	ADALIN	1,5%
2. Minder	0,8	0,1	1,5	1,1	640 mg	ADALIN	-
3. Graja	-	3,8	92,0	-	800 mg	ADALIN + BROMURAL	-
4. Zeitler	1,2	3,1	2,5	2,5	350 mg	ADALIN	-
5. Gutmann	3,4	5,4	5,2	2,2	7 mg	-	Barbitu- rate
6. Meta	5,0	4,9	0,8	1,6	1 mg	-	"
7. Walter	185	128	85	147	162 mg	-	Treppen- sturz
8. Röttinger	19,4		10,0	19,5	30 mg	-	nat. Tod

D

Diskussion

Bei drei Versuchspersonen, die einmalig 1 g Carbromal aufgenommen hatten, verfolgten wir die Bromidwerte im Blut und Harn über mehrere Wochen. Während der ersten 24 Versuchsstunden lagen die Harnkonzentrationen zwischen 0,1 und 7,7 mg % Br, die Blutwerte zwischen 0,1 und 1,2 mg% Br. Wie auch SCHRINNER (1969) feststellte, weisen die einzelnen Harnproben erhebliche Konzentrationsschwankungen auf. Berücksichtigen wir jedoch die Harnmengen, so zeigt die Gesamtbromausscheidung einen gleichmäßigen Verlauf.

Versuchsperson 1 mit 60 kg Körpergewicht hatte nach 16 Tagen 78 % des aufgenommenen Bromids ausgeschieden. Proband 2 (76 kg Körpergewicht) konnte in 28 Tagen 73 % und Proband 3 (80 kg Körpergewicht) in 30 Tagen lediglich 69 % ausscheiden. Somit scheint die Gesamtbromausscheidung vom Körpergewicht abhängig zu sein.

Die Halbwertszeiten betrugen 7, 13 und 18 Tage. Der berechnete Mittelwert von 13 Tagen stimmt gut mit den Ergebnissen von SÖREMARK (1960) überein, der mit Br ⁸² eine Halbwertszeit von 14 Tagen ermittelte.

Unabgebautes Carbromal konnte jeweils nur 2 - 5 Stunden nach Tabletteneinnahme nachgewiesen werden.

Da Bromide langsam ausgeschieden werden, steigen bei täglicher Carbromalaufnahme die Blut - und damit die Harnkonzentrationen rasch an. Am Beispiel einer 45 - jährigen Frau, bei der ein chronischer Abusus mit bromhaltigen Medikamenten vorlag, konnten wir Blutwerte von 214 mg % Br und Harnkonzentrationen von 308 mg % Br beobachten.

Die Verteilung der Bromide in Organen und Körperflüssigkeiten untersuchten wir bei einem 50 - jährigen, tödlich verunglückten Mann, der über Jahre täglich 20 Tabletten Adalin eingenommen haben soll. Der niedrigste Wert wurde in der Nebenniere gemessen (67,1 mg % Br), die höchsten Bromidkonzentrationen zeigten sich in der Schilddrüse (389,2 mg %) und im Haar mit 416 mg %. Da uns aus der Literatur keine Untersuchungen über erhöhte Bromidablagerungen in den Haaren bekannt sind, entnahmen wir zusätzlich Haarproben von Personen, die in letzter Zeit bromhaltige Medikamente, bzw. keine derartigen Schlafmittel aufgenommen hatten. Bei der ersten Gruppe wurden Bromidwerte zwischen 5,6 und 155,0 mg %, bei der zweiten Gruppe Werte von unter 0,2 mg % gemessen.

Die Beurteilung, ob eine einmalige therapeutische Aufnahme, oder ein Mißbrauch mit bromhaltigen Medikamenten vorliegt, kann aufgrund von niedrigen (0,2 mg %) bzw. hohen (bis 400 mg %) Blutbromidwerten getroffen werden. Dagegen ist es jedoch schwierig, eine akute Carbromal- bzw. Bromisovalintoxikation von einer mehrmaligen Carbromal - oder Bromisovalaufnahme abzugrenzen. In solchen Fällen muß der Nachweis der unabgebauten Wirkstoffe im Mageninhalt oder Urin erfolgen. Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit ergibt sich aus Haaranalysen. Liegen hier die Bromidwerte im Bereich der Norm (0,2 mg %), so ist eine akute Intoxikation anzunehmen.

E

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit verfolgten wir über mehrere Wochen die Bromidausscheidung im Harn sowohl bei 3 Personen, die einmahlig 1 g Carbromal aufgenommen hatten, als auch bei einer Frau, bei der ein Abusus mit bromhaltigen Medikamenten vorlag. Weiterhin untersuchten wir die Bromidverteilung in Organen und Körperflüssigkeiten. Dabei stellen wir fest, daß sich eine chronische Aufnahme bromhaltiger Medikamente durch Ablagerung von Brom in den Haaren nachweisen läßt. Wir fanden Bromwerte bis 419 mg %. Für eine akute Intoxikation spricht der nicht erhöhte Bromidwert der Haare, der Nachweis von unabgebauten Wirkstoffen im Mageninhalt sowie relativ niedrige Bromidkonzentrationen in Blut, Harn und Organen.

F

Literaturnachweis

Alha, A.R., and R. Lindfors: Use of acetone in the isolation of organic poisons from biological material.
Ann. Med. exp. Fenn. 37, 149 (1959)

Atkinson, I.: Bromureide Toxicity. Med. J. Austr.: 47, 2: 10.
(1960)

Bäumler, I., u. S. Rippstein: Über den Nachweis von Carbromal und dessen Metaboliten. Arch. Pharm. (Weinheim)
296, 301 (1963)

Blumberg, A. und W. Nelp: Total Body Bromide Excretion in a Case of Prolonged Bromide Intoxication. Helv. Med. Acta 33, 330, (1967)

Bösche, J.: Schlafmittelnachweis mittels Dünnschichtchromatographie. Ärztl. Lab. 16 : 237 (1970)

Butler T.: The Metabolic Fate of Carbromal (2-Bromo-2-Ethyl-Butyrylurea) I. Pharmacol. 143, 23, (1964)

Copas, B.E., Kay, W.W., and Longman, V.H.: Carbromal Intoxication. Lancet 1, 703-5, (1959)

Curran, F. J.: A. Study of Fifty Cases of Bromide Psychosis. J. nerv.ment. Dis. 88 : 163 (1938)

Curry, A. S.: A. metabolite of carbromal. Nature (Lond.)
188, 58 (1960)

Feigl, F.: Tüpfelanalyse, Bd. I, Anorg. Teil, 4. Aufl;
Frankfurt am Main: Akad. Verlagsgesellschaft
m.b.H. (1960)

Goldman, E., and D. Byles: Suggested revision of phenol red
method for bromide. J. Amer. Water Works Ass. 51,
1051 (1959)

Green, D : Bromide Intoxikation. J. Iowa med. Soc.
51, 189 - 94, (1961)

Harenko, A.: Neurologieec findings in chronic Bromisovalum poiso-
ning. Ann. Med. Int. Fenn. 57 : 181 - 188 (1967)

Harenko, A.: Serum bromide level and its reduktion in chronic
Bromisovalum poisoning. Ann, Med. Int. Fenn. 56 :
173 - 176 (1967)

Harenko, A.: On the Differences Between Chronic Bromide and
Bromisovalum Intoxications. Acta Neurol. Scand
43, Suppl. 31, 150 (1967)

Harenko, A.: Irreversible Cerebello-Bulbar Syndrome as the
Sequela of Bromisovalum Poisoning. Ann. Med. int.
Fenn. 56 : 29 (1967)

Hunter, G., and A. A. Goldspink: Microdeter-mination of
bromide in body fluids. Biochem. J. 60, 261
(1959)

Hussar, and Halley: The Use of Mercurial Diuretics in
the Treatment of Bromide Intoxication.
Americ. J. Med. Sci. 223, 262-9, (1952)

Kaplan, D., and J. Schnerb: Semi-micro determination of
bromides. Application to physiological fluids.
Analyt. Chem. 30, 1703 (1958)

Kisser, W.: Über den Nachweis und die quantitative Bestim-
mung bromierter Harnstoffderivate in der Toxi-
kologie. Arch. Toxikol. 22,404 (1967)

Lindfors, R. m. Ruohonen: Gerichtstoxikologische Identifi-
zierung von Bromisoval, ~~Karbromal~~ und ihren Ent-
bromungsprodukten unter Verwendung von Infrarot-
spektroskopie und Dünnschichtchromatographie.
Arch. Toxikol. 19, 402 (1962)

Machata, G.: Dünnschichtchromatographie in der Toxikologie.
Mikrochim. Acta (1960)

Narafu, T.: Studies on Debromination of - Bromacylureides
in vivo. I. Debromination of Bromural, Carbromal
and Acetyl - Carbromal. I. Pharm. Soc. Jap.
87, 357, (1967)

Natelson, S., Sheid, B., and Leighton, D.R.: X-ray Spectrometry
in the Clinical Laboratory, VII: Bromide Normally
Present in Human Serum. Clin. Chem. 8, 630-9 (1962)

Olsen, H.: Bromforgiftninger pa en Kobenhavnsk psykiatrisk
modtageafdeling i lobet at et kalenderar.
Ugeskr. Laeg. 117, 199-204, (1955)

Perkins, H. A.: Bromide Intoxication, Analysis of Cases from
a General Hospital. AMA Arch. intern. Med. 85:783.
(1950)

Pohlisch, K., und F. Panse: Schlafmittelmisbrauch, Georg Thime
Verlag, Leizig (1934)

Schmidt, G.: Vorkommen und Ausscheidung von - Äthyl - -
Oxybuttersäure nach Adalinaufnahme. Arch. exper.
Path. u. Pharmacol. Bd. 229, S. 67-74 (1956)

Schrinner, G.: Quantitative Untersuchungen über die Brom-
ausscheidung in Urin nach Einnahme bromhaltiger
Schlafmittel. Med. Fakultät Universität Marburg
(1969)

Seeberg, A.: Ein Beitrag zur chronischen Bromintoxikation
durch Dauergebrauch von Brompräparaten. München.
med. Wschr. 98: 1362 (1956)

Somerville, W. C., and A. D. Campbell: A modified spottest
for bromide. Mikrochim. Acta (1963), 991.

Söremark, R.: Excretion of Bromide Ions by Human Urine.
Acta physiol. scand. 50, 306 - 310 (1960)

Stern, I.: Psychosis Due to Bromide Intoxication. New York
State Journal of Medicine. 66, 2818-23, (1966)

Street, H. V.: Determination of bromide in blood. Clin. chim.
Acta 5, 938 (1960)

Tamminen, V., and A. R. Alha: 2-Ethylbutyrylurea, a metabolite
of 2 - bromo - 2 - ethylbutyrylurea (Carbromal).
Suom. Kemistilehti 32, 119 (1959)
- - 3 - Methylbutyrylurea, a metabolite of 2 - bromo
- 3 - methyl - butyrylurea (Bromural). Suom. Kemis-
tilehti 34, 9 (1961)

Tod, H., and Stalker, H.: The Neuro-Psychiatric Aspects
of Bromide Intoxication. Edinburgh med. J.
45:561 (1938)

Vidic, E.: Papierchromatographische und spektralphotometrische
Identifizierung barbitursäurefreier Sedativa, ins-
besondere von Meprobenat. Arch. Toxikol. 17,373,
(1959)

Vitte, M. G.: Bull. Soc. Pharmacie Bordeaux 78 (C. 1940 II,
2908) (1940)

Wagner and Bunbury.: Incidence of Bromide Intoxikation
among Psychotic Patients. J. Amer. med. Ass.
95, 1795-8, (1930)

While, and Rickles: Further Contributions to Experimental
Aspects of Iodid and Bromid Exanthems.
Arch. Derm. Syph. 8, 407-10, (1923)

Wieth, and Funder: Bromidforgiftning.(Sammenligning af
behandling med forceret halogenomsætning
og haemodialyse.) Ugeskr. Laeg. 125,
793-7, (1963)

An dieser Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut.

Herrn Dr. rer. nat. G. Machbert danke ich aufrichtig für seine vielfältigen und wertvollen Anregungen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Opitz danke ich für die Anfertigung der Aufnahmen.

Lebenslauf

Am 26. Januar 1945 wurde ich, Dieter Stockhammer, als zweiter Sohn des Dr. med. Otto Stockhammer und dessen Ehefrau Dr. med. Frida Stockhammer, Geb. Langen, in Liebenthal/ Schlesien geboren.

Ab Ostern 1951 besuchte ich in Braunschweig die Grundschule, wechselte Ostern 1955 auf die Neue Oberschule über, wo ich am 28. Februar 1964 das Abitur bestand.

Nach drei Semestern Studium der Naturwissenschaften in Kiel und Tübingen begann ich im Wintersemester 65/66 das Medizinstudium in Erlangen. Hier bestand ich das Vorphysikum und Physikum und beendete im Juli 1971 das Staatsexamen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990